

NYERI NEUROPATIK : MEKANISME SIMPTOM SEBAGAI DASAR FARMAKOTERAPI

Lucas Meliala
Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UGM
SMF Penyakit Saraf RSUP Dr. Sardjito
Yogyakarta

ABSTRACT

Lucas Meliala - *Neuropathic Pain : Symptom Mechanism as Basic of The Pharmacologic Therapy*

The prevalence of neuropathic pain remains unclear, however it is estimated to be 1 persen in USA. Neuropathic pain can be extremely distressing and unremitting. Moreover, it usually responds poorly to the standard analgesics treatment such as NSAID and opioids. To date, no drug has been developed exclusively for the treatment of neuropathic pain, although many drugs traditionally used for non-pain indications are being utilized.

So far, a diagnosis-based treatment approach has been used to treat neuropathic pain. This, however, is probably not the most effective way to address specific neuropathic pain signs and symptoms. Consequently, there is a need for developing a pain mechanism-based approach as an alternative to the current therapy.

Keyword : neuropathic pain - mechanism-based therapy - treatment-pain

(B. NeuroSains, Vol. 2, No. 2: 55 - 60, Februari 2001)

PENDAHULUAN

Nyeri neuropatik adalah nyeri yang didahului atau disebabkan oleh lesi atau disfungsi primer pada sistem saraf. Prevalensi nyeri neuropatik cukup tinggi dan diperkirakan sekitar 1 persen dari populasi. Di Amerika Serikat dengan total penduduk 270.000.000 jiwa, diperkirakan penderita nyeri neuropatik sebanyak 3.781.000 orang (1,4 persen), dimana penderita nyeri neuropatik oleh karena Neuropatik Diabetika lebih kurang 600.000 orang dan neuralgia pasca herpes kira-kira 500.000 orang¹.

Tingginya prevalensi nyeri neuropatik kemungkinan oleh karena banyaknya keadaan atau penyakit yang dapat menyebabkan neuropatia. Diabetes Mellitus seperti tersebut diatas dapat dikatakan sebagai penyebab terbesar dari nyeri neuropatik. Disamping nyeri neuropatik, diketahui pula bahwa hampir setengah penderita *Multiple Sclerosis* menunjukkan gejala nyeri neuropatik. Penyakit-penyakit atau keadaan-keadaan lain dapat menunjukkan gejala nyeri neuropatik diantaranya adalah kanker dan pengobatan kanker; kelainan metabolik lainnya seperti

uremia, porfiria, hipotiroidi; penyakit-penyakit vaskuler seperti lupus sistematosus, *Rheumatoid Arthritis*, Poliartritis Nodosa, Stroke; infeksi seperti herpes zooster, tabes dorsalis, lepra, HIV dan lain sebagainya.

Disamping itu dikenal pula nyeri neuropatik oleh karena kompresi seperti pada stenosis spinalis, sindroma terowongan karpal, radikulopati, trigeminal neuralgia².

Nyeri neuropatik dapat sangat mengganggu kualitas hidup penderitanya. Hal tersebut disebabkan pada nyeri neuropatik, disamping kualitas nyeri yang kadang-kadang begitu hebat sering pula diiringi dengan ansietas, depresi dan gangguan tidur, kemampuan kerja penderita menurun dan hubungan sosial yang terganggu.

Dalam penanganan nyeri neuropatik kita sebagai dokter seringkali mengalami kesulitan, sebab, sindroma nyeri neuropatik yang sama kadang-kadang menunjukkan simptomatologi yang berbeda.

Misalnya : Ada dua orang usia lanjut yang sama-sama menderita DM tipe II selama 4 tahun.

- Penderita pertama menunjukkan gejala nyeri neuropatik dengan

simptom berupa : panas yang berkepanjangan di daerah kaki (*spontaneous burning pain*) dan hiperalgesia mekanik yang statis. Pemeriksaan neurologik menunjukkan adanya *sensory axonal polyneuropathy* yang ringan.

- Penderita kedua menunjukkan gejala nyeri neuropatik dengan simptom berupa disestesia (spontan) di kaki dan tangan yang disertai kulit dingin dan nyeri seperti kesetrum (*electric-like lancinating pain*). Pemeriksaan neurologik menunjukkan adanya *sensory motor axonal polyneuropathy* yang berat.

Kedua penderita ini sama-sama telah menderita DM selama 4 tahun, tetapi menunjukkan simptomatologi yang sangat berbeda dan kelainan neurologik yang berbeda pula. Hal ini menggambarkan dasar patologi yang berlainan, yang menyebabkan strategi pengobatan berbeda².

Hal tersebut di atas didukung fakta bahwa penderita nyeri neuropatik dengan sindroma yang sama, tetapi menunjukkan respon yang berbeda terhadap satu jenis obat.

Sampai sekarang farmakoterapi untuk nyeri neuropatik hanya berdasarkan empiris dan seringkali tidak memuaskan³. Kebanyakan obat yang tersedia untuk nyeri neuropatik seperti antidepresan, antikonvulsan, opioid dan obat-obatan topikal, belum memberi hasil yang memuaskan⁴. Oleh karena itu pemahaman patofisiologi nyeri neuropatik yang mendasari timbulnya simptom sangat membantu penanganan nyeri neuropatik.

PEMBAHASAN

Klasifikasi Nyeri Neuropatik

Ada berbagai macam klasifikasi untuk nyeri neuropatik. Ada yang menggolongkannya atas lokasi nyeri neuropatik, apakah simetris atau tidak. Simetris, misalnya:

- pada DM
- pada Pellagra, dll

Dan yang asimetris:

- Neuralgia kranial
- Kompresi:-sindroma terowongan karpal
- HNP

Ada klasifikasi berdasarkan letak lesi:

- Nyeri deafferentasi

- Nyeri simpatik
- Nyeri neuropatik perifer
- dan lain sebagainya yang dapat dilihat di buku Konsensus Nasional Penanganan Nyeri Neuropatik⁵.

Dalam makalah ini kita membagi atau menggolongkan nyeri neuropatik berdasarkan simptom (manifestasi klinik) yaitu:

1. Nyeri dengan stimulus (*stimulus-evoked pain*)

- Hiperalgesia, baik mekanik maupun termal
- Allodinia, baik mekanik maupun termal

2. Nyeri Tanpa Stimulus = Nyeri Spontan (*stimulus-independent pain*)

- Parestesia
- Disestesia
- *Continuous burning pain* (panas seperti terbakar terus menerus)
- *Shooting* (seperti hentakan) atau *Lancinating* (seperti tikaman)

Stimulus-independent pain ini dapat continuous misalnya parestesia, disestesia atau *burning* maupun paroksismal. Misalnya: *shooting* dan *lancinating*.

Farmakoterapi Berdasarkan Simptom

1. Nyeri Dengan Stimulus (*Stimulus-evoked Pain*)

1.1 Hiperalgesia mekanik maupun termal.

Trauma atau penyakit yang mengenai serabut saraf afferen dapat memacu terjadinya remodelling dan hipereksitabilitas dari membran. Di bagian proksimal lesi yang masih berhubungan dengan badan sel dalam beberapa jam atau hari akan tumbuh tunas-tunas baru (*sprouting*) dimana sebagian dari tunas-tunas tersebut akan tumbuh mencapai organ target dan sebagian lagi tidak mencapai organ target dan membentuk *bunderan* (pentolan). Bentuk ini dinamakan *neuroma*. Di *neuroma* ini berakumulasi "Na⁺channel" dan ion-channel lainnya. Akumulasi "Na⁺channel" menyebabkan munculnya *ectopic pacemaker*. Disamping ion-channels juga terlihat adanya molekul-molekul *transducers* dan reseptor ini akan menyebabkan terjadinya *ectopic discharge*, *abnormal mechanosensitivity*, *thermosensitivity* and *chemosensitivity*⁶.

Disamping itu ada kemungkinan, lesi di serabut saraf afferen akan menyebabkan munculnya mediator inflamasi yang

menyebabkan sensitasi serabut saraf afferen yang akan menyebabkan hiperalgesia.

Seperti diketahui, timbulnya impuls sensorik oleh karena adanya stimuli. Stimuli akan merubah permeabilitas membran terhadap berbagai macam ion terutama sekali Na^+ . Pada reseptor mekanis, peregangan akan membuka *ion-channel* dan ion akan masuk, yang akan memunculkan *generator current* dan menyebabkan depolarisasi membran parsial. Hal yang sama juga terjadi dengan stimuli berbentuk termal maupun kemikal. Di akhiran-akhiran saraf juga terdapat *voltage-sensitive ion-channel* yang peka terhadap *transmembrane voltage*. Adanya depolarisasi akan memacu terbukanya *voltage-sensitive Na^+ channel* yang akhirnya akan menyebabkan munculnya potensial aksi yang akan mengalir ke kornu dorsalis. Setelah itu " Na^+ channels" tertutup kembali ke posisi istirahat.

Telah dikatakan bahwa lesi serabut saraf afferen apapun penyebabnya akan menyebabkan munculnya *ectopic pacemaker*, molekul-molekul transduser maupun molekul-molekul reseptor. Sebagai contoh, misalnya pada sindroma terowongan karpal, dimana penderita oleh karena pekerjaannya yang selalu menggunakan pergelangan tangan sehingga terjadi jeratan pada n. Medianus, yang akan menyebabkan timbulnya *mechanosensitive hot spots* yang sangat peka terhadap rangsang mekanis (*mechanical hyperalgesia*). Dengan sedikit ketukan, penderita merasa nyeri (*Tinel sign*).

Dari berbagai penelitian, selain di daerah lesi ternyata *ectopic pacemaker* juga terdapat di sepanjang axon dan ganglion radiks dorsalis dari saraf yang kena lesi. Adanya *ectopic pacemaker* di ganglion radiks dorsalis merupakan dasar pemeriksaan *Laseques* pada penderita Hernia Nukleus Pulposus (HNP).

Dari semua keterangan diatas terlihat bahwa dasar dari semua hiperalgesia ini ialah :

- Sensitisasi nosiseptor
- Sensitisasi saraf perifer

Oleh karena itu farmakoterapi yang diharapkan akan memberi hasil memuaskan ialah ^{2,4,6-9} :

- NSAID
- Anestetic topical (EMLA)
- Capsaicin topikal
- Antikonvulsan seperti Carbamazepin, Phenytoin
- Mexiletine

- Antidepresan amitriptilin

1.2. Allodinia

Prinsip terjadinya allodinia:

- Impuls yang dijalarkan oleh serabut-serabut A yang biasanya berupa sentuhan tapi bila ada allodinia dirasakan sebagai nyeri.

Mekanisme terjadinya allodinia oleh karena :

1. Sensitisasi sentral atau *Wind up*
2. Reorganisasi sentral dari serabut-serabut $\text{A}\beta$
3. Kehilangan kontrol inhibisi

Ad.1. Sensitisasi Sentral (*Wind up*)

Sensitisasi sentral dapat terjadi pada nyeri nosiseptif maupun neuropatik. Pada lesi serabut saraf afferen seperti yang sudah diketahui akan menyebabkan munculnya *ectopic discharge* pada serabut C yang akan terus menerus memberikan impuls ke neuron di kornu dorsalis. Rangkaian impuls yang terus menerus datang ini, akan menyebabkan neuron di kornu dorsalis tersebut menjadi sangat peka (*wind up*). Neurotransmitter yang sangat berperan disini ialah : Glutamat dengan reseptor AMPA dan NMDA, serta Substansia P dengan reseptor NK1. Akibat peningkatan kepekaan neuron di kornu dorsalis tersebut, maka impuls yang datang dari luar, misalnya "tusukan", akan disalurkan melalui serabut saraf C. Sehingga akan terjadi nyeri yang berlebihan, yang sering disebut *Punctate Hyperalgesia*. Akan tetapi jika impuls yang datang berupa "sentuhan", maka impuls tersebut akan disalurkan melalui serabut $\text{A}\beta$. Impuls ini, yang dalam keadaan normal tidak menimbulkan nyeri, juga akan dirasakan sebagai nyeri (allodinia taktil)^{7,11}.

Ad.2. Reorganisasi Sentral dari Serabut Saraf A

Serabut-serabut saraf afferen C biasanya bersinapsis di lamina I dan II kornu dorsalis terutama lamina II. Pada beberapa keadaan dimana lesi serabut afferen akan menyebabkan serabut saraf C di lamina I dan II hilang. Hilangnya serabut saraf C di lamina tersebut akan memicu *sprouting* $\text{A}\beta$ ke lamina I dan II tersebut. Dengan demikian impuls yang dibawa dari $\text{A}\beta$ (sentuhan) yang diterima oleh lamina I dan II diterjemahkan dengan nyeri, sebab biasanya impuls yang berasal dari lamina I dan II adalah impuls nyeri.

Disamping itu terlihat juga ada perubahan fenotip dari A sehingga serabut ini juga akan

mengeluarkan substansi P di kornu dorsalis yang dalam keadaan normal tidak mengeluarkan substansi P. Semua hal tersebut di atas akan menyebabkan allodinia taktil dimana stimuli yang berasal dari A (taktil) diinterpretasikan sebagai nyeri.

Menghilangnya serabut saraf C juga mengakibatkan hilangnya reseptor μ -opioid yang sebagian besar terdapat di presinaptik (akhiran serabut saraf C). Keadaan ini dapat menerangkan mengapa obat-obatan morfin kurang berkhasiat terhadap allodinia^{7,10}.

Ad.3. Kehilangan Kontrol Inhibisi

Impuls yang sampai di kornu dorsalis biasanya berupa eksitator. Impuls tersebut sebelum disampaikan ke otak selalu dimodulasi oleh serabut saraf intersegmental atau yang turun dari atas yang bersifat inhibisi. Neurotransmitter inhibisi biasanya GABA atau sejenisnya. Neurotransmitter inhibisi disini berfungsi untuk mempertahankan potensial membran mendekati potensial istirahat atau menyebabkan hiperpolarisasi. Bila ada lesi saraf afferen, maka ada kemungkinan terjadinya kematian sel-sel inhibisi tersebut di kornu dorsalis oleh karena eksitotoksik. Kematian sel-sel inhibisi akan menyebabkan inhibisi hilang dan ini berarti eksitasi. Keadaan ini dapat menyebabkan allodinia².

Farmakoterapi Untuk Allodinia

Dari keterangan diatas dapat disimpulkan bahwa allodinia terjadi oleh karena :

- Wind up
- Reorganisasi sentral serabut A β
- Kontrol inhibisi hilang

Berdasarkan hal ini farmakoterapi yang diharapkan berkhasiat ialah^{2,4,7}:

- Gabapentin
- Baclofen
- Clonidin
- NMDA antagonist
- Antidepresan trisiklik

2. Nyeri Spontan

2.1. Parestesia

Parestesia terjadi oleh karena adanya *ectopic discharge* yang spontan di sepanjang axon serabut saraf A β . Oleh karena itu pengobatan ditujukan untuk menstabilkan membran yang sering disebut *membrane stabilizing agent*. Ketidakstabilan membran ini

terutama disebabkan oleh karena akumulasi Na⁺Channel di membran axon akibat adanya lesi di saraf afferen. Sebenarnya selain Na⁺Channel masih ada ion-Channel lainnya maupun molekul-molekul transduser, molekul-molekul reseptor yang menumpuk di daerah lesi tersebut. Hal inilah yang diperkirakan bertanggung jawab terhadap terjadinya peningkatan sensitivitas terhadap mekanis, termal maupun kimiawi. Farmakoterapi yang sering dipergunakan sebagai *membran stabilizing agent* adalah^{2,4,6}:

- Carbamazepin
- Phenytoin
- Lamotrigin
- Mexiletine
- Anestesi lokal
- Anestesi intravena
- Antidepresan trisiklik

2.2. Disestesia

Definisi : Sensasi abnormal yang tidak menyenangkan baik bersifat spontan ataupun dengan pencetus⁵.

Disestesia terjadi bila ada impuls ektopik di serabut A β dan sel-sel di kornu dorsalis sudah mengalami sensitisasi atau reorganisasi dari serabut A β . Farmakoterapi yang dianjurkan sama dengan parestesia^{2,4}.

Ada pula yang mengatakan bahwa disestesia khususnya pada *restless legs syndrome* nyeri zooster (fase akut) dan nyeri neuropati diabetika dapat dipergunakan Levodopa³.

2.3. Continuous Burning Pain

Adanya *discharge* yang kontinyu dari serabut A β yang disebabkan sensitisasi nosiseptor maupun impuls ektopik yang disertai dengan berkurangnya kontrol inhibisi di kornu dorsalis (sensitisasi sentral) akan menyebabkan *continuous burning pain*. Dari simptom ini dilihat beberapa mekanisme yang bekerja yaitu:

- Sensitisasi perifer
- Impuls ektopik dan
- Mekanisme inhibisi yang menurun

Oleh karena itu, pengobatan yang dianjurkan berupa^{2,4}:

- Anestesi lokal (EMLA, Eutectic Mixture et Local Anaesthetics)
- Systemic local anaesthetics misalnya : mexiletine, tocainide
- Antidepresan trisiklik
- Anti konvulsan seperti Carbamazepin, Gabapentin, Phenytoin
- Baclofen

2.4. Paroxysmal Lancinating or Shooting Paroxysmal Pain

Gejala ini seringkali diungkapkan oleh penderita dengan berbagai istilah seperti *sharp* (tajam), *shooting* (seperti terkena hentakan), *stabbing* (seperti tertusuk pisau) atau seperti kesetrum, yang biasanya muncul secara tiba-tiba. Gejala tersebut muncul diperkirakan oleh kombinasi dari hipereksitabilitas dari membran dan *cross excitation*. Seperti diketahui, *cross excitation* dapat berupa *Ephaptic Crosstalk* atau *Non-ephaptic Cross-excitation*. Akibat dari kepekaan membran yang meningkat dan adanya *cross excitation* maka dimungkinkan terjadinya *discharge* yang serentak dari segerombolan neuron dengan jenis yang berbeda-beda yang mampu menimbulkan gejala seperti diatas. Aktivitas yang serentak ini akan menyebabkan terjadinya hiperpolarisasi masing-masing neuron yang akan mengembalikannya ke posisi istirahat untuk muncul lagi pada serangan berikutnya (paroksismal). Gejala ini sangat nyata pada neuralgia trigeminal dan sering pula tampak pada jenis-jenis nyeri neuropatik yang lain, seperti nyeri pasca herpes zooster, nyeri neuropatik diabetika, nyeri paroksismal pada *multiple sclerosis* atau nyeri neuropati pada kanker⁸.

Farmakoterapi pilihan disini adalah^{2,4,8}:

- Carbamazepin
- Phenytoin
- Gabapentin
- Vaproate
- Clonazepam
- Baclofen
- Antidepresan trisiklik
- Dextromethorphan
- Ketamin
- Clonidin
- Pimozide

SIMPULAN

Prevalensi Nyeri Neuropatik cukup tinggi sebab berbagai macam penyakit dapat menimbulkan neuropatia yang sebagian diantaranya menunjukkan gejala nyeri.

Masing-masing sindroma nyeri neuropatik seringkali menunjukkan simptom yang berbeda. Hal tersebut kemungkinan oleh karena mekanisme terjadinya simptom yang berbeda.

Mengingat obat-obatan yang ada sampai sekarang hanya berdasarkan empiris dan

seringkali memberi hasil yang kurang memuaskan, maka banyak ahli menganjurkan farmakoterapi berdasarkan simptom.

KEPUSTAKAAN

1. Bennett GJ. Neuropathic Pain: An Overview. In: Borsook, D. (ed), *Molecular Neurobiology of Pain*. Seattle: IASP Press, 1997.
2. Attal N, Nicholson B, Serra J. New Directions in Neuropathic Pain: Focusing Treatment Symptoms and Mechanisms. London: Royal Society of Medicine Press Ltd., 2000.
3. Fields H, Baron R, Rowbotham MC. Peripheral Neuropathic Pain: An Approach to Management. In: Wall, P.D. & Melzack, R. (eds). *Textbook of Pain*. 4th ed. Churchill Livingstone, 1999, pp 1523-1533.
4. Rowbotham MC, Petersen KL, Davies PS, Friedman EK, Fields H L. Recent Developments in the treatment of Neuropathic Pain. In: Devor, M., Rowbotham, M. C., & Wiesenfeld-Hallin, Z. (eds). *Proceedings of the 9th World Congress on Pain*. Seattle : IASP Press, 2000, pp 833-855.
5. Meliala L, Suryamiharja A, Purba JS. Konsensus Nasional Penanganan Nyeri Neuropatik. Kelompok Studi Nyeri, Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (Perdossi), 2000.
6. Devor M, Seltzer Z. Pathophysiology of Damaged Nerves in Relation to Chronic Pain. In: Wall, P.D. & Melzack, R. (Eds). *Textbook of Pain*. 4th ed. Churchill Livingstone, 1999, pp 129-164.
7. Woolf CJ, Mannion R J.. Neuropathic Pain: Aetiology, Symptoms, Mechanisms and Management. *Lancet* 1999; 353: 1959-1964
8. McCaffery M, Pasero C. *Pain Clinical Manual*. 2nd ed. Mosby, St. Louis, 1999, pp 300-320.
9. Cummins TR, Dib-Hajj SD, Black JA, Waxman SG. Sodium Channels as Molecular Targets

in Pain. In: Devor, M., Rowbotham, M.C., & Wiesenfeld-Hallin, Z. (eds). Proceedings of the 9th World Congress on Pain. Seattle: IASP Press, 2000, pp 77-91.

10. Doubell TP, Mannion RJ, Woolf CJ. The Dorsal Horn: State-Dependent Sensory Processing, Plasticity and the Generation of Pain. In: Wall, P.D. & Melzack, R. (eds). Textbook of Pain 4th ed. Churchill Livingstone, 1999, pp 165-178.